

#2

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 13 AOUT 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

6 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*02

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 010801

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES
DATE

9 AOUT 2002

LIEU

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0210151

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE
PAR L'INPI

- 9 AOUT 2002

☒ NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Cabinet REGIMBEAU
20, rue de Chazelles
75847 PARIS CEDEX 17
FRANCE

Vos références pour ce dossier

(facultatif)

239932 D20458 CMG

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2. NATURE DE LA DEMANDE

cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de
brevet européen *Demande de brevet initiale*

☐

N°

Date

3. TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

FORME GALENIQUE POUR LA DELIVRANCE COLIQUE DE PRINCIPES ACTIFS.

4. DÉCLARATION DE PRIORITÉ
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5. DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale

☐ Personne physique

Nom
ou dénomination sociale

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

ETABLISSEMENT PUBLIC A CARACTERE SCIENTIFIQUE ET TECHNO.

Code APE-NAF

304981310

Domicile
ou
siège

Rue

3, rue Michel Ange, 75016 PARIS

Code postal et ville

Pays

FRANCE

Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

Française

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

☒ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2^{ème} page



Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

9 AOUT 2002

LIEU

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0210151

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 010801

Vos références pour ce dossier : (facultatif)		239932 CMG
6 MANDATAIRE (ou délégué)		
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société		Cabinet REGIMBEAU
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	20, rue de Chazelles
	Code postal et ville	75847 PARIS CEDEX 17
	Pays	
N° de téléphone (facultatif)		01 44 29 35 00
N° de télécopie (facultatif)		01 44 29 35 99
Adresse électronique (facultatif)		info@regimbeau.fr
7 INVENTEUR(S)		
Les inventeurs sont-ils exclusivement des personnes physiques		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
8 RAPPORT DE RECHERCHE		
Uniquement pour les demandes de brevets européens (division et transformation)		
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG [] [] [] [] []
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI
 92-1001		

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

3 3
Page suite N° ... / ...



Reservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES
DATE

LIEU

N° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

INPI
- 9 AOÛT 2002
02/10/151

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 W / 011001

Vos références pour ce dossier (facultatif)		239932 CMG	
7 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation	
		Date	
		Pays ou organisation	
		Date	
		Pays ou organisation	
		Date	
8 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		DA VOLTERRA	
Prénoms			
Forme juridique		SOCIETE ANONYME PAR ACTIONS SIMPLIFIEES	
N° SIREN			
Code APE-NAF		1431860758	
Domicile ou siège	Rue	1, place Boieldieu, 75002 PARIS	
	Code postal et ville		
	Pays	FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
9 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale			
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue		
	Code postal et ville		
	Pays		
Nationalité			
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	
[Signature] 92-1001		MME BLANCANEUX [Signature]	

5 La présente invention concerne une forme galénique à délivrance colique, son procédé de préparation et son utilisation en thérapeutique.

 Les systèmes de libération spécifique au niveau du colon ont été reconnus comme présentant d'importants
10 avantages thérapeutiques.

 Un grand nombre de maladies coliques peuvent effectivement être traitées plus efficacement si le principe actif est libéré localement. C'est le cas, entre autres, de la maladie de Crohn, des colites ulcératives,
15 du cancer colorectal et de la constipation.

 La libération colique peut aussi être intéressante quand, du point de vue thérapeutique, un retard à l'absorption est nécessaire, notamment dans le traitement de pathologies comme l'asthme nocturne ou l'angor (Kinget
20 R. et al. (1998), Colonic Drug Targeting, *Journal of Drug Targeting*, 6, 129).

 L'administration de principes actifs polypeptidiques se fait essentiellement par voie parentérale, qui est douloureuse et à l'origine d'une mauvaise observance des
25 traitements. Depuis quelques années, il y a donc un intérêt pour l'utilisation du colon comme site d'absorption des principes actifs peptidiques (analgésiques, contraceptifs, vaccins, insuline...). L'absorption des peptides au niveau du colon semble
30 effectivement meilleure qu'au niveau des autres sites du tube digestif grâce, notamment, à une activité protéolytique nettement plus faible qu'au niveau de

l'intestin grêle et à l'absence d'une activité peptidasique associée à la membrane des cellules épithéliales coliques.

Lors de l'administration d'antibiotiques par la
5 bouche, ceux-ci traversent l'estomac puis sont absorbés
au niveau de l'intestin grêle pour diffuser dans
l'ensemble de l'organisme et traiter le foyer infectieux
pour lequel ils ont été administrés. Toutefois, une
fraction des antibiotiques ingérés (dont l'importance
10 varie avec les caractéristiques propres de chaque type
d'antibiotiques) n'est pas absorbée et continue sa
progression jusqu'au colon avant d'être éliminée dans les
selles. Ces antibiotiques résiduels sont rejoints, au
niveau de l'intestin grêle, par une fraction des
15 antibiotiques absorbés mais qui sont ré-excrétés dans le
tube digestif par l'intermédiaire de l'élimination
biliaire. Cette fraction est d'importance variable en
fonction du métabolisme et des voies d'élimination de
chaque antibiotique. Enfin, pour certains antibiotiques,
20 une fraction de la dose absorbée est éliminée directement
par la muqueuse intestinale dans la lumière du tube
digestif. Ainsi, que les antibiotiques aient été
administrés par voie orale ou par voie parentérale, une
fraction résiduelle active se retrouve généralement au
25 niveau du colon. Cela est vrai, à des degrés divers, pour
la grande majorité des familles d'antibiotiques utilisés
en thérapeutique, la seule exception notable étant la
famille des amino-glycosides pour lesquels l'excrétion
intestinale est négligeable. Pour les autres
30 antibiotiques, l'excrétion intestinale d'une activité
antibiotique résiduelle va avoir différentes
conséquences, toutes délétères. En effet, il existe au

niveau du colon un écosystème bactérien complexe (plusieurs centaines d'espèces bactériennes différentes) et très dense (plus de 10^{11} bactéries par gramme de contenu colique) qui va être affecté par l'arrivée des
5 résidus actifs d'antibiotiques. On pourra observer:

- 1) un déséquilibre de flore qui serait la cause principale des diarrhées banales suivant parfois la prise d'antibiotiques (Bartlett J.G. (2002) *Clinical practice. Antibiotic associated diarrhea, New England Journal of Medicine*, 346, 334). Bien que ces diarrhées ne soient en règle générale pas graves et cèdent rapidement, soit spontanément, soit à l'arrêt du traitement, elles sont toutefois mal ressenties par les patients et ajoutent à l'inconfort de la
10 maladie de base pour laquelle l'antibiotique a été prescrit;
- 2) une perturbation des fonctions de résistance à la colonisation par des bactéries exogènes (ou "effet barrière") avec possibilités de risque accru
20 d'infection, par exemple, intoxication alimentaire à salmonelle (Holmberg S.D. et al. (1984) *Drug resistant Salmonella from animals fed antimicrobials, New England Journal of Medicine*, 311, 617);
- 3) la sélection de micro-organismes résistants à
25 l'antibiotique. Ces derniers peuvent être de divers types:
 - a) il peut d'abord s'agir de bactéries pathogènes comme par exemple, *Clostridium difficile*, espèce capable de sécréter des toxines causant de
30 redoutables colites dites pseudomembraneuses (Bartlett J.G. (1997) *Clostridium difficile*

infection: pathophysiology and diagnosis, *Seminar in Gastrointestinal Disease*, 8, 12);

5 b) il peut aussi s'agir de microorganismes relativement peu pathogènes mais dont la multiplication peut amener à une infection de voisinage (Candidose vaginale ou cystite à *Escherichia coli* résistant).

10 c) Il peut enfin s'agir de bactéries résistantes commensales non pathogènes mais dont la multiplication et l'élimination fécale va accroître la dissémination dans l'environnement. Or, ces bactéries commensales résistantes peuvent constituer une source importante de mécanismes de résistance pour des espèces pathogènes. Ce risque est
15 actuellement considéré comme majeur en raison du caractère inquiétant de l'évolution vers la multirésistance de nombreuses espèces pathogènes pour l'homme.

De nombreuses stratégies exploitant les divers
20 paramètres physiologiques du tube digestif ont donc été envisagées dans le but de libérer des principes actifs au niveau du colon. Des études ont notamment été réalisées à l'aide de systèmes d'administration basés sur (1) l'utilisation de polymères sensibles aux variations de
25 pH, (2) de formes à libération dépendante du temps, (3) de prodrogues ou encore de polymères dégradables par les bactéries de la flore.

(1) Les systèmes basés sur les variations de pH.

30 Le pH au niveau de l'estomac est de l'ordre de 1 à 3 mais il augmente dans l'intestin grêle et le colon pour atteindre des valeurs voisines de 7 (Hovgaard L. et al.

(1996) Current Applications of Polysaccharides in Colon Targeting, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 13, 185). Pour qu'un principe actif atteigne le colon, sans subir ces variations de pH, il est possible de l'administrer sous forme de comprimés, de gélules ou de sphéroïdes enrobés avec un polymère pH dépendant, insoluble à pH acide mais soluble à des pH neutres ou alcalins (Kinet et al. déjà cité). Les polymères les plus couramment utilisés sont des dérivés de l'acide méthacrylique, les Eudragit® L et S (Ashford M. et al. (1993), An in vivo investigation into the suitability of pH-dependent polymers for colonic targeting, *International Journal of Pharmaceutics*, 95, 193 et 95, 241; et David A. et al. (1997) Acrylic polymers for colon-specific drug delivery, *S.T.P. Pharma Sciences*, 7, 546).

Etant donné l'importante variabilité inter- et intra-individuelle des valeurs de pH existant au niveau du tractus gastro-intestinal, les polymères pH dépendants ne représentent pas le meilleur moyen pour obtenir une libération spécifique au niveau du colon (Ashford M. et al., déjà cité).

(2) Les systèmes basés sur le temps de transit.

La formulation de ces systèmes est telle qu'elle permet une libération des principes actifs après un laps de temps prédéfini. Afin de libérer le principe actif au niveau du colon, ces formes doivent à la fois résister à l'environnement acide de l'estomac et entrer dans une phase silencieuse d'un temps prédéterminé, avant de libérer le principe actif, correspondant au temps de transit de la bouche à l'iléon terminal (Gazzaniga A. et

al. (1995) Time-dependent oral delivery systems for colon targeting, *S.T.P. Pharma Sciences*, 5, 83 et 108, 77; Liu P. et al. (1999) Alginate/Pectin/Poly-L-lysine particulate as a potential controlled release formulation, *J. Pharm. Pharmacol.*, 51, 141; Pozzi F. et al. (1994) The Time Clock system: a new oral dosage form for fast and complete release of drug after predetermined lag time, *Journal of Controlled Release*, 31, 99).

La Pulsincap® de Scherer fut parmi les premières formulations de ce type (demande internationale WO 90/09168). Elle a l'apparence d'une gélule dont le corps est insoluble dans l'eau. Le principe actif est maintenu dans le corps par un bouchon d'hydrogel placé au niveau de la tête de la gélule hydrosoluble. Le tout est enrobé d'un film gastro-résistant. Après dissolution de la tête au niveau de l'intestin grêle, le bouchon, au contact des liquides digestifs, gonfle. Quand ce dernier atteint un seuil de gonflement critique il est éjecté, permettant ainsi la libération du principe actif. Le temps d'éjection est contrôlé par les propriétés de l'hydrogel composant le bouchon.

Les systèmes basés sur le temps de transit présentent toutefois de nombreux inconvénients (variabilités des temps de vidange gastrique et de transit, phénomènes de rétention au niveau de la valvule iléo-caecale (Kinet R., déjà cité), leur procurant un manque de spécificité et empêchant d'aboutir à une validation de ces derniers comme systèmes de libération spécifique au niveau du colon. Enfin la production à large échelle de ce type de systèmes est difficilement envisageable car elle nécessiterait une adaptation importante et coûteuse des technologies industrielles.

Récemment une nouvelle forme pour le ciblage colique a été développée, la "Colon-targeted Delivery Capsule" (CTDC) (Ishibashi T. et al. (1998) Design and evaluation of a new capsule-type dosage form for colon-targeted delivery of drugs, *International Journal of Pharmaceutics*, 168, 31 et 57, 45). La CTDC est un système associant à la fois le facteur pH-dépendant et le facteur temps-dépendant. Il se présente sous la forme d'une gélule classique renfermant le principe actif et un acide organique (acide succinique), recouverte de 3 couches.

(3) Les systèmes basés sur l'activité enzymatique de la flore microbienne colique.

3.1. Les prodrogues.

Les prodrogues ont largement été étudiées pour le ciblage colique de principes actifs divers (anti-inflammatoires non stéroïdiens et stéroïdiens, spasmolytiques...). Ces systèmes sont basés sur la capacité qu'ont les enzymes produites par la flore colique de dégrader les prodrogues afin de libérer la forme active du principe actif.

De nombreuses prodrogues basées sur l'action des azoréductases bactériennes ont notamment été développées dans le but de libérer au niveau du colon, des principes actifs tels que l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) utilisé dans le traitement de pathologies locales comme la maladie de Crohn ou les colites ulcératives (Peppercorn M.A. et al. (1972) The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 181, 555 et 64, 240).

Une autre approche consiste à exploiter les hydrolases bactériennes comme les glycosidases et les polysaccharidases (Friend D.R. (1995) Glycoside prodrugs: novel pharmacotherapy for colonic diseases, *S.T.P. Pharma Sciences*, 5, 70; Friend D.R. et al. (1984) A colon-specific drug-delivery system based on drug glycosides and the glycosidases of colonic bacteria, *Journal of Medicinal Chemistry*, 27, 261; Friend D.R. et al. (1985) Drug glycosides: potential prodrugs for colon-specific drug delivery, *Journal of Medicinal Chemistry*, 28, 51; et Friend D.R. et al. (1992) Drug glycosides in oral colon-specific drug delivery, *Journal of Controlled Release*, 19, 109). Des prodrogues ont ainsi été développées en couplant, par exemple, des stéroïdes à des sucres (glucose, galactose, cellobiose, dextrane (demande internationale WO 90/09168)), cyclodextrines (Hirayama F. et al. (1996) In vitro evaluation of Biphenyl Acetic Acid- β -Cyclodextrin conjugates as colon-targeting prodrugs: drug release behavior in rat biological media, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 48, 27).

3.2. L'enrobage par des polymères biodégradables par les enzymes bactériennes.

Dans ce cas, le ciblage colique se fait par enrobage de la forme pharmaceutique avec un polymère spécifiquement dégradé par les enzymes produites par la microflore, en mettant à profit la présence des azoréductases ou des glycosidases bactériennes.

De nombreux polymères renfermant des liaisons azoaromatiques ont été utilisés pour enrober un principe actif. Saffran et al. (Oral insulin in diabetic dogs, *Journal of Endocrinology* (1991), 131, 267 et A new

- approach to the oral administration of insulin and other peptide drugs, *Science* (1986), 233, 1081) ont ainsi décrit la libération d'insuline et de vasopressine dans le colon de rats et de chiens à partir de formes orales
- 5 enrobées avec des copolymères de styrène et d'hydroxyéthylméthacrylate (HEMA) reliés par des liaisons azoaromatiques. Cet enrobage est dégradé dans le colon par les azoréductases bactériennes entraînant ainsi la libération de la substance active.
- 10 L'avantage des azopolymères est qu'ils permettent une très bonne sélectivité colique pour la libération de principes actifs. L'inconvénient lié à leur utilisation est le manque de connaissances sur leur éventuelle toxicité.
- 15 Pour éviter cet inconvénient, d'autres études se sont plutôt portées sur l'utilisation de film d'enrobage à base de substances naturelles comme les polysaccharides avec notamment des films d'enrobage à base d'amylose/éthylcellulose (Milojevic S. et al. (1996)
- 20 Amylose as a coating for drug delivery to the colon: preparation and in vitro evaluation using 5-aminosalicylic acid pellets, *Journal of Controlled Release*, 38, 75), à base d'un ester de dextrane (Bauer K.H. et al. (1995) Novel pharmaceutical excipients for
- 25 colon targeting, *S.T.P. Pharma Sciences*, 5, 54) ou de pectine.

3.3. Les matrices biodégradables par les enzymes bactériennes.

- 30 Une autre approche de systèmes à libération spécifique au niveau du colon consiste en l'élaboration de matrices par compression d'un mélange de principe

actif et de polymères biodégradables comme la chondroïtine sulfate (Rubinstein A. et al. (1992b) Chondroitin sulfate: a potential biodegradable carrier for colon-specific drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, 84, 141 et Rubinstein A. et al. (1992a) Colonic drug delivery: enhanced release of Indomethacin from cross-linked chondroitin matrix in rat cecal content, *Pharmaceutical Research*, 9, 276), la gomme guar (Krishnaiah Y.S.R. et al. (1998) Evaluation of guar gum as a compression coat for drug targeting to colon, *International Journal of Pharmaceutics*, 171, 137), le chitosan (Tozaki H. et al. (1997) Chitosan capsules for colon-specific drug delivery: improvement of insulin absorption from the rat colon, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86, 1016) ou la pectine (Rubinstein A. et al. (1993) In vitro evaluation of calcium pectinate: a potential colon-specific drug delivery carrier, *Pharmaceutical Research*, 10, 258).

Les systèmes basés sur l'activité enzymatique de la flore microbienne sont probablement ceux présentant le plus de spécificité colique pour la libération des principes actifs. Ils constituent donc une voie d'avenir pour le ciblage colique.

L'intérêt des polysaccharides dans la préparation de systèmes pour administration colique réside dans le fait qu'ils sont d'origine naturelle, faiblement toxiques et spécifiquement dégradés par les enzymes bactériennes de la flore colique.

Ainsi, la pectine est un polysaccharide isolé des parois cellulaires des végétaux supérieurs, largement utilisé dans l'industrie agro-alimentaire (comme gélifiant ou épaississant de confitures, glaces...) et

pharmaceutique. Elle est polymoléculaire et polydisperse. Sa composition varie selon la source, les conditions d'extraction et les facteurs environnementaux.

Les pectines sont principalement composées d'enchâînements linéaires d'acides α -1,4-(D)-galacturoniques, parfois entrecoupés par des unités de rhamnose. Les groupements carboxyliques des acides galacturoniques peuvent être partiellement estérifiés pour donner des pectines méthylées. On distingue deux
10 sortes de pectine selon leur degré de méthylation (DM: nombre de groupement méthoxy- pour 100 unités d'acide galacturonique):

- la pectine hautement méthylée (HM: high methoxy) dont le degré de méthylation varie entre 50 et 80%.
15 Elle est peu soluble dans l'eau et forme des gels en milieu acide ($\text{pH} < 3,6$) ou en présence de sucres;
- la pectine faiblement méthylée (LM: low methoxy), avec un degré de méthylation allant de 25 à 50%. Plus soluble dans l'eau que la pectine HM, elle
20 donne des gels en présence de cations divalents comme les ions Ca^{2+} . En effet, les ions Ca^{2+} forment des "ponts" entre les groupements carboxyles libres des acides galacturoniques. Le réseau ainsi formé a été décrit par Grant et al. sous le nom de «egg-box
25 model» (Grant G.T. et al. (1973) Biological interactions between polysaccharides and divalent cations: the egg-box model, *FEBS Letters*, 32, 195).

Il existe aussi des pectines amidées. Par traitement de la pectine par l'ammoniaque certains groupements
30 carboxylate de méthyle ($-\text{COOCH}_3$) peuvent être transformés en groupements carboxamides ($-\text{CONH}_2$). Cette amidation

confère de nouvelles propriétés aux pectines, notamment une meilleure résistance aux variations de pH.

La pectine est dégradée par des enzymes issues de végétaux supérieurs et de divers microorganismes
5 (champignons, bactéries...) parmi lesquels on retrouve les bactéries de la flore colique humaine. Les enzymes produites par la microflore sont composées d'un ensemble de polysaccharidases, de glycosidases et d'estérases.

L'enrobage d'une forme galénique par la pectine
10 s'effectue soit par compression (Ashford M. et al. (1993b), An evaluation of pectin as a carrier for drug targeting to the colon, *Journal of Controlled Release*, 26, 213), soit par pulvérisation. L'enrobage par compression est généralement réalisé avec de la pectine
15 seule alors que celui par pulvérisation nécessite l'emploi d'un polymère filmogène en plus de la pectine (Milojevic S. et al. (1996) Amylose as a coating for drug delivery to the colon: preparation and in vitro evaluation using 5-aminosalicylic acid pellets, *Journal*
20 *of Controlled Release*, 38, 75; Wakerly Z. et al. (1996) Pectin/ethycellulose film coating formulations for colonic drug delivery, *Pharmaceutical Research*, 13, 1210).

De nombreuses formes matricielles à base de pectine
25 ont également été étudiées. Elles sont généralement constituées soit de pectine pure, soit de son complexe avec les ions Ca^{2+} , faiblement hydrosoluble, le pectinate de calcium. Une matrice de pectinate de calcium renfermant de l'indométacine a notamment été décrite par
30 Rubinstein et al. (1992a) Colonic drug delivery: enhanced release of Indomethacin from cross-linked chondroitin matrix in rat cecal content, *Pharmaceutical Research*, 9,

276) montrant une meilleure stabilité du pectinate de calcium que la pectine seule dans les milieux digestifs, tout en restant sensible à l'action des enzymes pectinolytiques.

5 Les pectines amidées, plus tolérantes aux variations de pH ont aussi été étudiées pour l'élaboration de comprimés matriciels à visée colique (Wakerly Z. et al. (1997) Studies on amidated pectins as potential carriers in colonic drug delivery, *Journal of Pharmacy and*
10 *Pharmacology* 49, 622).

Aydin et al. ((1996) Preparation and evaluation of pectin beads, *International Journal of Pharmaceutics*, 137, 133) ont été les premiers à formuler des billes de pectine selon la méthode de gélification ionique de
15 Bodmeier et al. ((1989) Preparation and evaluation of drug-containing chitosan beads, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 15, 1475 et Spherical agglomerates of water-insoluble drugs, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 78, 964) qui avait mis au point des billes
20 d'alginate et de chitosane. Leur objectif était d'incorporer dans les billes deux principes actifs différents, un cationique (l'aténolol) et un anionique (le piroxicam), afin de caractériser d'éventuelles interactions avec la pectine. Ils ont ainsi montré qu'il
25 était possible de former des billes avec les 2 types de principe actifs et que les conditions opératoires avaient une influence capitale sur les propriétés des billes obtenues.

Sriamornsak s'est servi de billes de pectinate de calcium afin d'établir un système pour la libération
30 spécifique de protéines au niveau du colon, en utilisant la serum albumine bovine (BSA) d'un poids moléculaire de

66400 Da comme protéine modèle (Sriamornsak P. (1998) Investigation on pectin as a carrier for oral delivery of proteins using calcium pectinate gel beads, *International Journal of Pharmaceutics*, 169, 213 et (1999) Effect of calcium concentration, hardening agent and drying condition on release characteristics of oral proteins from calcium pectinate gel beads, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8, 221). Il a étudié l'influence de différents facteurs de formulation sur les propriétés des billes obtenues comme leur forme, leur taille, le taux d'encapsulation de la BSA et sa cinétique de libération. Sriamornsak a donc démontré que les billes de pectinate de Ca pourraient être employées pour la libération spécifique de protéines au niveau du colon. L'obtention d'un profil de cinétique de libération adéquat dépend principalement du choix de la formulation et des conditions opératoires pour la préparation des billes. Aucune corrélation *in vitro/in vivo* des profils de libération des principes actifs encapsulés n'a été établie.

Afin d'augmenter la stabilité des particules le long du tractus digestif et d'éviter toute libération prématurée du principe actif encapsulé, il est possible de renforcer les billes de pectine en les réticulant avec un polymère cationique.

Munjeri et al. ((1997) Hydrogel beads based on amidated pectins for colon-specific drug delivery: the role of chitosan in modifying drug release, *Journal of Controlled Release*, 46, 273) ont réticulé des billes de pectine amidée avec du chitosane. Ils ont alors montré, en comparant les cinétiques de dissolution de formes réticulées et de formes non réticulées, que le chitosane

permettait de minimiser la libération des principes actifs insolubles mais ne modifiait pas significativement la libération des principes actifs hydrosolubles. La perte de principe actif dans des conditions mimant celles de l'estomac et de l'intestin grêle peut donc être limitée par la formation d'un complexe entre le chitosane et la pectine amidée; les billes de pectine réticulées restant toujours sensibles à l'action des enzymes pectinolytiques coliques.

Un autre agent réticulant, la polylysine, a été testé en présence de billes d'alginate/pectine (Liu P. et al. (1999) Alginate/Pectin/Poly-L-lysine particulate as a potential controlled release formulation, *J. Pharm. Pharmacol.*, 51,141). Les billes réticulées par la polylysine semblent libérer moins de principe actif en milieu acide (HCl 0,1N) que les billes non réticulées, sauf en présence de principes actifs très hydrosolubles. Le même type d'effet est retrouvé en milieu alcalin (tampon phosphate pH 7,5) mais il est nettement moins marqué qu'en milieu acide.

La demande de brevet internationale WO 88/07865 suggère d'administrer au niveau du colon des bactéries productrices de β -lactamases afin d'hydrolyser les antibiotiques résiduels. Les micro-organismes utilisés sont des bactéries à métabolisme anaérobie strict, dont la production et la lyophilisation en quantité suffisante pour élaborer un médicament sont difficiles. De plus, elles sont porteuses de gènes de résistance aux antibiotiques encodant pour des β -lactamases engendrant ainsi un risque de dissémination de ces gènes au sein de l'écosystème colique et dans l'environnement.

La demande de brevet internationale WO 93/13795 propose une forme galénique orale contenant des β -lactamases. Elle peut être composée de particules de saccharose de 1 à 2,5 mm de diamètre renfermant les β -lactamases ou des amidases et éventuellement un inhibiteur de la trypsine, lesdites particules étant recouvertes d'un polymère gastrorésistant. Ces particules auraient la possibilité de libérer l'enzyme au niveau des différents segments du tube digestif pour que son activité s'exerce selon les besoins au niveau désiré de l'intestin.

Aucun des exemples ne comporte de données expérimentales montrant que la formulation galénique proposée est effectivement capable de délivrer l'enzyme sous forme active au niveau désiré de l'intestin. De plus, aucune preuve de la capacité de la préparation galénique à hydrolyser effectivement l'antibiotique *in vivo*, ni même *in vitro* dans un milieu reproduisant les caractéristiques du milieu intestinal n'est apportée.

Pour toutes ces raisons, il est hautement souhaitable de disposer d'un système destiné à réduire la quantité des antibiotiques résiduels qui parviennent au colon après antibiothérapie orale ou parentérale, ou capable de délivrer un principe actif directement au niveau du colon.

Ainsi, la présente invention a donc pour objet des formes galéniques multiparticulaires aptes à être utilisées par voie orale et destinées à la délivrance colique de principes actifs comprenant des billes de pectine présentes sous forme d'un sel cationique renfermant le principe actif, ladite pectine étant réticulée par un polymère cationique.

Au sens de la présente invention, on entend par principe actif une substance ou composition qui est apte à être utilisée en thérapeutique ou en diagnostic et peut être incorporée dans la forme galénique selon
5 l'invention.

Le principe actif peut être un anti-infectieux, par exemple les antibiotiques, des composés anti-inflammatoires, anti-histaminiques, anti-cholinergiques, antiviraux, antimitotiques, des peptides, des protéines,
10 des gènes, des oligonucléotides anti-sens, des agents de diagnostic et/ou des agents immunosuppresseurs.

Parmi les principes actifs particulièrement avantageux, on trouve les agents anti-inflammatoires, les agents antitumoraux et les enzymes capables d'inactiver
15 les antibiotiques au niveau du colon, notamment les β -lactamases ou les enzymes capables d'inactiver les macrolides et apparentés comme l'érythromycine estérase décrite par Andremont A. et al. ((1985) Plasmid mediated susceptibility to intestinal microbial antagonisms in
20 *Escherichia coli Infect. Immun.* 49(3), 751) ou capables d'inactiver les quinolones comme ceux décrits par Chen Y et al. ((1997) Microbicidal models of soil metabolisms biotransformations of danofloxacin *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology* 19, 378).

25 Les principes actifs peuvent être hydrosolubles ou liposolubles.

Dans un mode avantageux de réalisation selon l'invention, le polymère cationique qui permet la réticulation de la pectine est choisi dans le groupe
30 composé de la polyéthylènimine, de la polylysine, du chitosan et de leurs dérivés.

Plus avantageusement, le poids moléculaire de ces polymères cationiques, est compris entre 10 000 et 100 000, de préférence entre 20 000 et 50 000.

Dans un autre mode avantageux de l'invention, le sel
5 cationique de pectine utilisé est le pectinate de calcium.

Au sens de la présente invention, on entend par pectine aussi bien de la pectine méthylée ou non méthylée, amidée ou non amidée.

10 Les formes galéniques selon l'invention, peuvent être administrées sous toutes formes orales, notamment sous forme de gélules et de capsules.

Ces gélules et ces capsules peuvent être administrées, simultanément ou successivement avec d'autres principes
15 actifs, notamment lorsque les gélules ou les capsules contiennent des enzymes capables d'inactiver les antibiotiques, elles peuvent être administrées simultanément ou successivement avec la préparation d'antibiotiques correspondants.

20 Les principes actifs administrés conjointement aux gélules et capsules contenant les formes galéniques selon l'invention sont administrés oralement ou par toute autre voie.

Les formes galéniques selon l'invention peuvent être
25 préparées par des méthodes connues de l'homme du métier ou par des procédés nouveaux qui font également partie de l'invention.

Ainsi, la présente invention a également pour objet un procédé de préparation des formes galéniques
30 multiparticulaires caractérisé en ce que l'on introduit goutte à goutte une solution aqueuse de pectine contenant le principe actif à une concentration de 0,5 à 5% (v/v)

dans une solution de chlorure de calcium pour former les billes de pectinate de calcium, puis on récupère les billes de pectinate de calcium ainsi obtenues et on les introduit dans une solution aqueuse du polymère cationique.

Dans un mode de réalisation avantageux du procédé, la solution de pectine est de 4 à 7% (m/v), la solution de chlorure de calcium de 2 à 10% (m/v) et la solution de polymère cationique de 0,5 à 2% (m/v), ladite solution de polymère cationique étant de préférence une solution de polyéthylènimine.

Dans un mode encore plus avantageux de réalisation de l'invention, les formes galéniques sont préparées à partir d'une solution de pectine à 6% (m/v), d'une solution de chlorure de calcium à 6% (m/v) et d'une solution de polyéthylènimine à 1%.

Les billes sont maintenues dans le chlorure de calcium sous agitation lente pendant 10 min à 1 heure, de préférence pendant 20 min.

Après récupération des billes de pectinate, les billes sont séchées à une température comprise entre 30 et 40°C pendant 30 min à 3 heures, de préférence à 37°C pendant 2 heures.

L'étape de réticulation par le polymère cationique est réalisée sous agitation lente pendant 15 à 40 min, de préférence pendant 20 min.

Le diamètre des particules selon l'invention est compris entre 800 et 1 500 μm , de préférence entre 1 000 et 1 200 μm .

Les rendements d'encapsulation sont compris entre 20 et 45%, soit 1-2,5 UI/bille avec la pectine amidée, et

entre 60 et 80% soit 3-5 UI/billes avec la pectine non amidée.

La stabilité en milieu gastrique est supérieure à 10 heures et est également très bonne en milieu intestinale
5 USP XXIII, puisqu'elle est supérieure à 7 heures (la durée de stabilité des billes de pectine non réticulées n'excède pas 1 heure) et ce quelque soit le type de pectine utilisé.

Les exemples et les figures 1 à 8 qui suivent
10 illustrent l'invention.

La figure 1 représente l'effet de la réticulation avec la PEI (bcr20: billes plongées 20 minutes dans la solution de PEI à 1%; bcr 30: billes plongées 30 minutes; bcnr: billes non réticulées) sur les temps de
15 désagrégation de billes de pectine amidée, placées dans trois milieux différents: PBS, 0,01 M, pH à 7,4; milieu intestinal au pH de $7,4 \pm 0,1$ UPS XXIII; milieu gastrique au pH de 1,1 USP XXIII.

La figure 2 illustre la structure des billes
20 contenant des β -lactamases à raison de 4,4 UI/bille et réticulées pendant 20 minutes à la PEI et observées en microscopie électronique à balayage.

La figure 3 illustre la cinétique de libération des β -lactamases (pa) *in vitro* en milieu colique (eau MilliQ
25 à pH 6 et enzymes pectinolytiques), à partir des billes de pectine amidée réticulées préparées selon l'exemple 1 et contenant 3 UI/bille.

La figure 4 illustre la cinétique de libération des β -lactamases à partir des billes de pectine amidée
30 réticulées préparées selon l'exemple 1 et contenant 4,4 UI/bille, *in vivo* chez la souris; le dosage de l'activité β -lactamase résiduelle dans les particules au cours du

temps est réalisé par spectrophotométrie en présence de nitrocéphine.

La figure 5 illustre l'évolution de l'activité β -lactamase dans les selles de souris en fonction du temps, après administration orale de billes de pectine réticulées à la PEI préparées selon l'exemple 1 et contenant 4,4 UI/bille.

La figure 6 illustre la structure des billes contenant des β -lactamases à raison de 4,4 UI/bille 30 minutes après administration *in vivo*. A et B représentant les billes entières et C et D les billes coupées.

La figure 7 illustre la structure des billes contenant des β -lactamases à raison de 4,4 UI/bille 2 heures après administration *in vivo*. A et B représentant les billes entières et C et D les billes coupées.

La figure 8 illustre la structure des billes contenant des β -lactamases à raison de 4,4 UI/bille 4 heures après administration *in vivo*. A et B représentant les billes entières et C et D les billes coupées.

20

Exemple 1: Préparation des formes galéniques

On introduit goutte à goutte une solution aqueuse de pectine (OF 400 ou OG 175C Unipeptine de chez Degussa) dans une solution de chlorure de calcium à 6% (m/v). La solution de pectine est introduite dans la solution de chlorure de calcium grâce à une tubulure Tygon® raccordée à une pompe péristaltique (Microperpex® LKB Bromma). La solution passe au travers d'une aiguille de 0,8 mm de diamètre (21G, Nedus Terumo) pour former des gouttes de pectine qui au contact du chlorure de calcium (40 ml) gélifient instantanément et donnent des billes de

30

pectinate de calcium. Les billes sont maintenues dans le chlorure de calcium, sous agitation lente, pendant 20 minutes.

- Les billes blanches ne contenant pas de principe actif
- 5 (β -lactamase pénicilline de type A extraite de *Bacillus cereus* de chez Sigma) sont obtenues en partant d'une solution de pectine amidée (OG 175C) ou non amidée (OF 400) à 6%. Pour la préparation des billes chargées, le principe actif (β -lactamases) est mélangé à la solution
- 10 de pectine dans un rapport de 3% ($V_{pa}/V_{pectine}$).

Les billes de pectinate de calcium ainsi obtenues sont ensuite récupérées par filtration, rincées à l'eau distillée, placées sur une boîte de Pétri et séchées à l'étuve à 37 °C pendant 2 heures.

- 15 Pour la réticulation à la polyéthylènimine les billes non séchées, récupérées de la solution de $CaCl_2$ par filtration, sont introduites dans une solution aqueuse de polyéthylènimine (PEI) à 1% et y sont maintenues pendant 20 min sous légère agitation.
- 20 Les billes préparées à partir de la pectine non amidée OG 400 contiennent de 1 à 2, 5 UI/billes et les billes préparées à partir de pectine amidée OG 175C contiennent de 1 à 5 UI/billes.

25 Exemple 2: Stabilité des billes

1. Mode opératoire.

Les billes sont préparées selon l'exemple 1 avec ou sans étape de réticulation; la durée de réticulation dans la PEI est de 20 ou 30 minutes.

- 30 Les billes sont placées soit dans du tampon phosphate (PBS 0,01M, pH 7,4), soit dans des milieux simulant les

milieux digestifs (gastrique et intestinal USP XXIII) et le temps de désagrégation est observé.

2. Résultats.

5 Ils sont donnés dans la figure 1.

Les billes réticulées ou non sont stables dans le PBS et dans le milieu gastrique. En revanche, les billes non réticulées sont instables dans le milieu intestinal, alors que les billes selon l'invention sont stables plus
10 de 7 heures.

Exemple 3: Caractéristiques morphologiques des billes.

Elles sont illustrées dans les figures 2A à 2D.

On observe sur les coupes que le centre des billes est
15 plein et dense. La coque en surface correspond à la PEI. L'intérieur et l'extérieur ont des structures différentes.

Exemple 4: Cinétique de libération *in vitro*

20 1. Mode opératoire.

Des billes réticulées préparées selon l'exemple 1 à partir de pectine amidée et contenant 3 UI/bille sont laissées pendant 4 heures dans un milieu intestinal USP XXIII à pH 7,4, puis introduites en milieu colique
25 synthétique à pH 6 enfermant des enzymes pectinolytiques (pectinex XXXL Sigma).

On mesure l'activité β -lactamase résiduelle dans les billes au cours du temps par spectrophotométrie en présence de nitrocéphine.

30

2. Résultats.

Ils sont illustrés dans la figure 3.

Dès 4 heures en milieu intestinal, moins de 20% du principe actif sont libérés. La libération devient importante en milieu colique sous l'action des enzymes pectinolytiques.

5

Exemple 5: Cinétique de libération *in vivo*.

1. Mode opératoire.

Cet essai a été réalisé sur des souris mâles CD1. Les billes contiennent 4,4 UI/bille.

- 10 On administre des gélules contenant 10 billes. On sacrifie les souris (7 animaux/temps) à 30 minutes, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h et 6 h après l'administration orale. On récupère les billes dans le tube digestif et on dose l'activité résiduelle de β -lactamase par
- 15 spectrophotométrie en présence de nitrocéphine. On récupère également les selles aux mêmes temps et on réalise le dosage des β -lactamases dans les selles.

2. Résultats.

- 20 Ils sont illustrés dans les figures 4 à 8.

Les billes arrivent intactes dans le colon après environ 3 heures de transit. Le dosage du principe actif résiduel (activité β -lactamase) dans les particules montre que la libération du principe actif se fait essentiellement dans

- 25 le milieu colique (figure 4).

Le taux de β -lactamases libérées directement dans les selles de souris recueillies à différents temps après l'absorption des billes par voie orale montre que l'activité β -lactamases de base est faible au départ. 2 à

- 30 4 heures après l'administration, il y a une augmentation nette de cette activité, ce qui correspond bien au transit des billes (figure 5).

Les photos prises en microscopie électronique à balayage montrent l'intégrité de la bille dans les différents endroits du tube digestif.

La structure est légèrement fragilisée au niveau de
5 l'intestin grêle et l'intérieur est complètement détruit au niveau colique où les billes apparaissent porteuses d'une cavité.

Les particules ayant séjourné dans l'estomac ont un aspect très proche de celles n'ayant subi aucun
10 traitement illustrées dans la figure 2. En effet la surface a le même aspect rugueux et irrégulier (figures 6A et 6B), probablement dû à la présence de polyéthylénimine, et la section des billes apparaît uniforme et dense (figures 6C et 6D).

15 Au bout de 2 h, on voit apparaître une légère déformation des billes (figure 7A) mais les particules ont toujours le même aspect en surface (figure 7B) et une section dense (figure 7C) bien qu'un peu fragilisée par le séjour dans l'intestin grêle (figure 7D).

20 En fin de transit, c'est-à-dire 4 h après l'administration, les billes se retrouvent dans le colon; l'aspect externe des particules est inchangé (figure 8A) avec les mêmes irrégularités de surface dues à la polyéthylénimine (figure 8B). En revanche, la section des
25 billes est creuse (figure 8C et 8D), du fait de la dégradation du réseau central de pectinate de calcium par les enzymes pectinolytiques coliques. Au final, il ne reste que la « coque » externe formée par la polyéthylénimine.

REVENDICATIONS

1. Formes galéniques multiparticulaires aptes à être utilisées par voie orale et destinées à la délivrance
5 colique de principes actifs comprenant des billes de pectine présente sous forme d'un sel cationique renfermant le principe actif, ladite pectine étant réticulée par un polymère cationique.
- 10 2. Forme galénique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le polymère cationique est choisi dans le groupe constitué par la polyéthylènimine, la polylysine, le chitosan et leurs dérivés.
- 15 3. Formes galéniques selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisées en ce que le polymère cationique a un poids moléculaire compris entre 10 000 et 100 000, de préférence entre 20 000 et 50 000.
- 20 4. Formes galéniques selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisées en ce que le sel de pectine est un pectinate de calcium préparé à partir de pectine amidée ou non amidée.
- 25 5. Formes galéniques selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisées en ce qu'elles sont préparées à partir d'une solution de pectine à 4-7% (m/v), d'une solution de chlorure de calcium à 2-10% (m/v) et d'une solution de polyéthylènimine à 0,5-2%
30 (m/v).

6. Formes galéniques selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisées en ce que la solution de pectine est à 1%, la solution de chlorure de calcium à 6% et la solution de polyéthylènimine à 1%.

5

7. Formes galéniques selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisées en ce que le principe actif est choisi parmi les antibiotiques, les composés anti-inflammatoires, anti-histaminiques, anti-cholinergiques, antiviraux, antimitotiques, les peptides, les protéines, les gènes, les oligonucléotides anti-sens, les agents de diagnostic et/ou les agents immunosuppresseurs, de préférence parmi les agents antitumoraux et les enzymes capables d'inactiver les antibiotiques au niveau du colon.

15

8. Formes galéniques selon la revendication 7, caractérisées en ce que les enzymes sont choisis dans le groupe constitué par les β -lactamases, les enzymes capables d'inactiver les macrolides et apparentés, de préférence l'érythromycine estérase et les enzymes capables d'inactiver les quinolones.

20

9. Procédé de préparation d'une forme galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'on ajoute une solution aqueuse de pectine contenant le principe actif à une solution aqueuse d'un sel cationique divalent, de manière à obtenir des billes de pectine sous forme d'un sel cationique renfermant le principe actif, et que l'on réticule lesdites billes par introduction dans une solution aqueuse du polymère cationique.

25

30

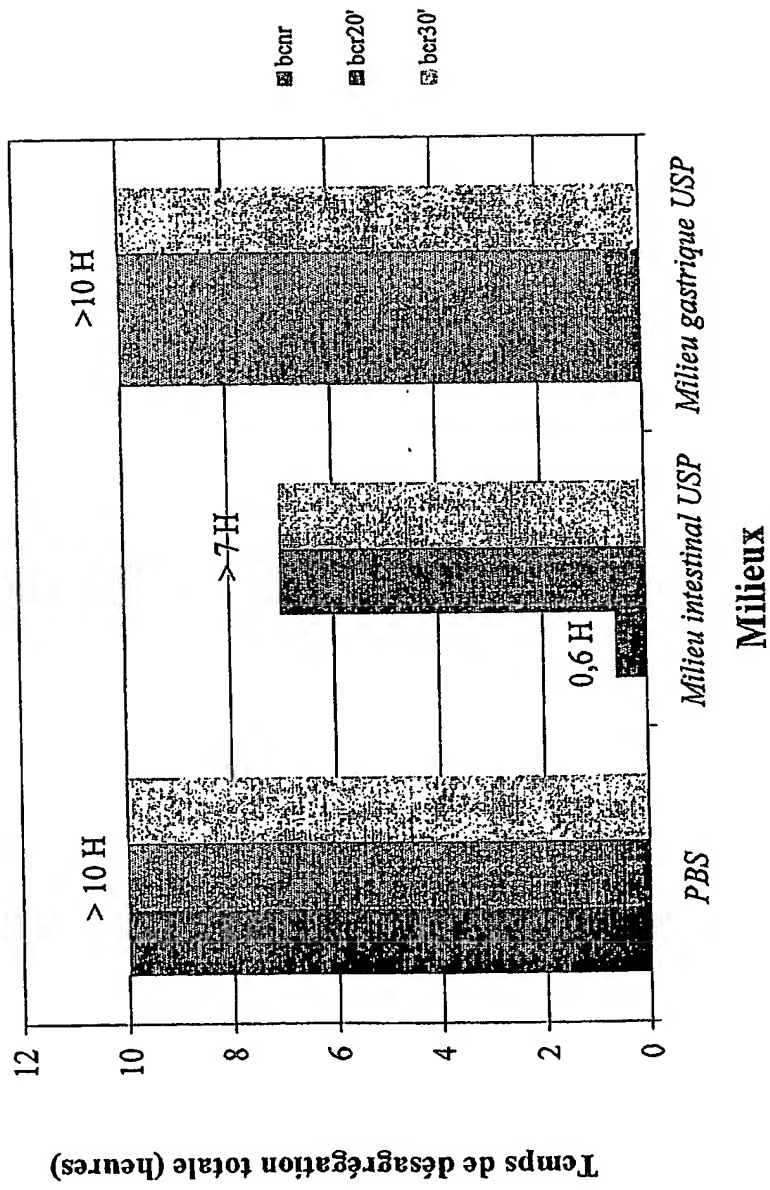
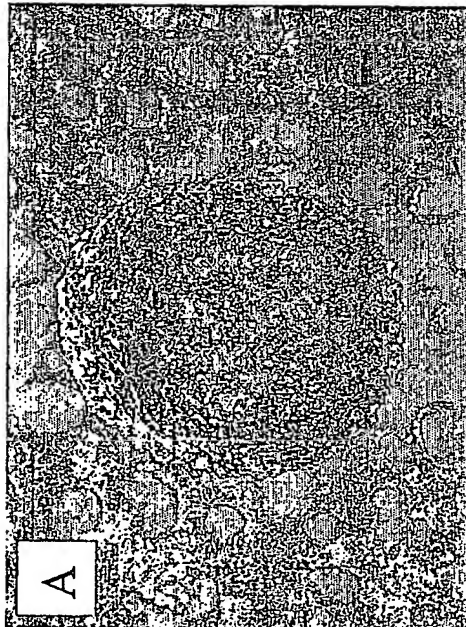
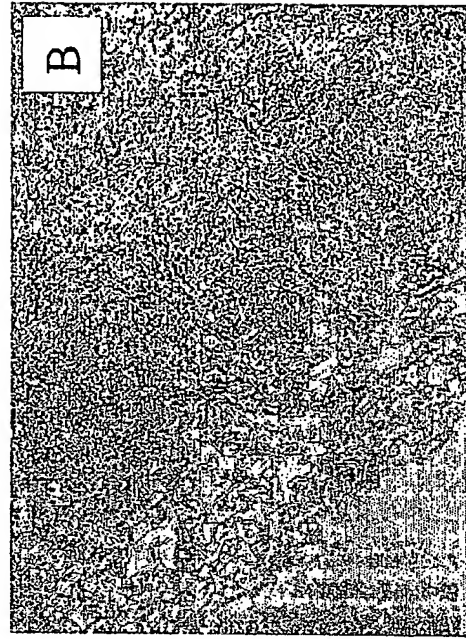
**FIGURE 1**

FIGURE 2

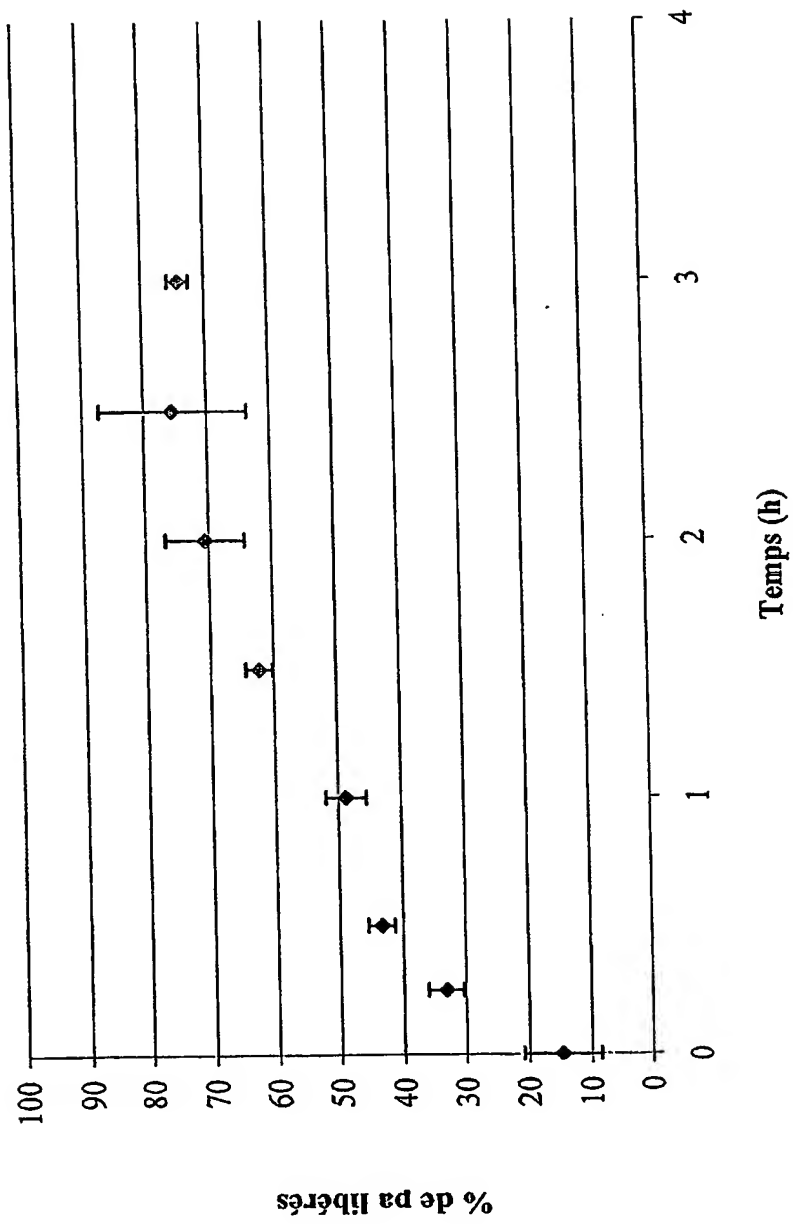


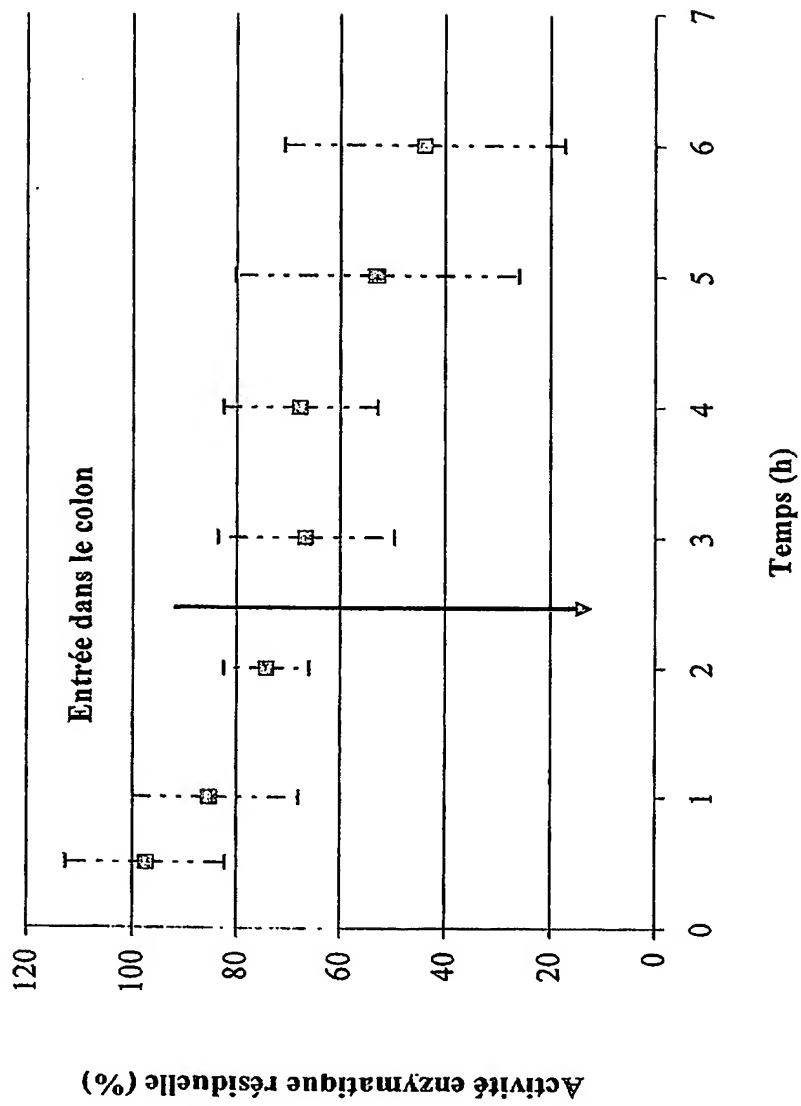
Billes entières



Billes coupées



**FIGURE 3**

**FIGURE 4**

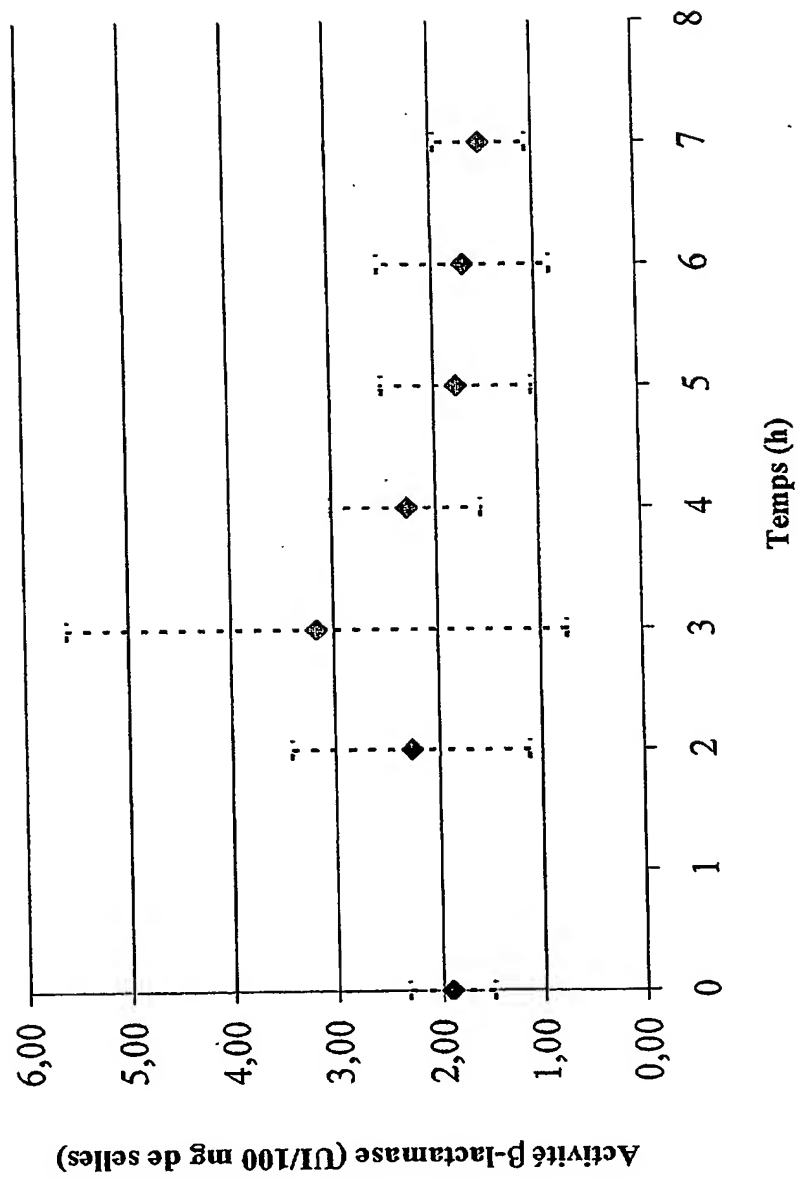
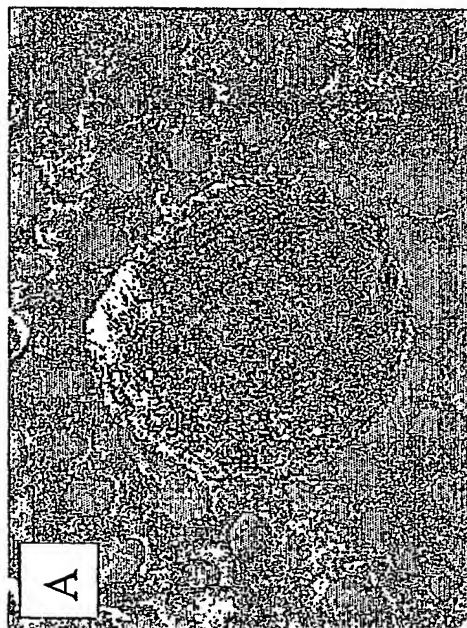
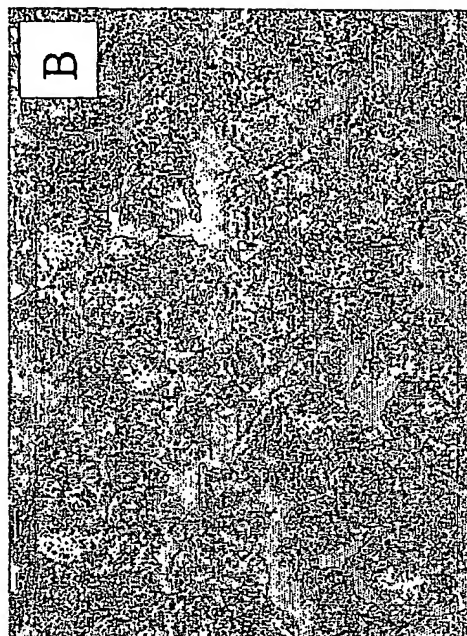
**FIGURE 5**

FIGURE 6



Billes entières



Billes coupées

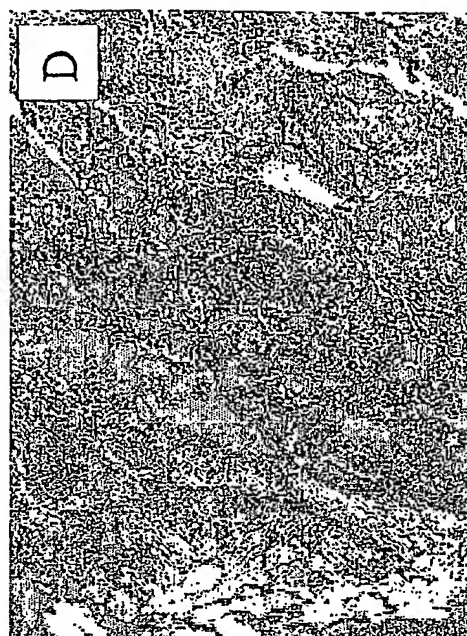
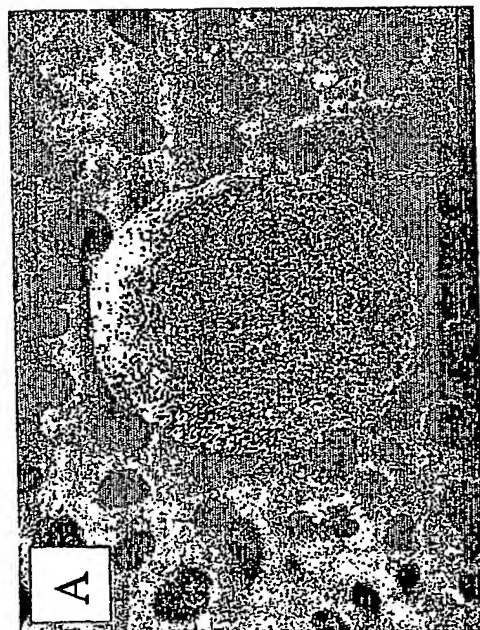
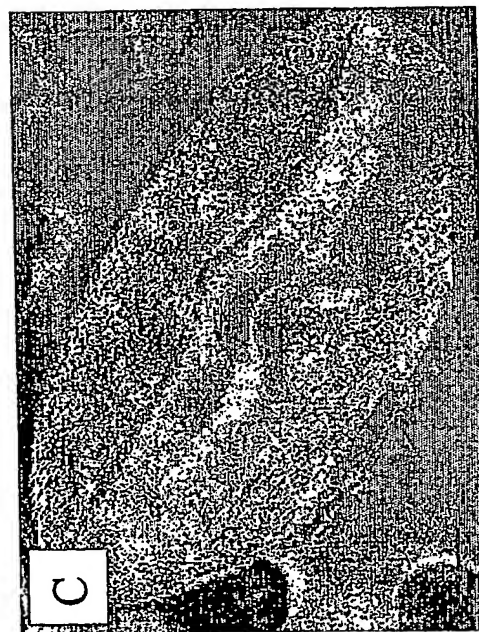
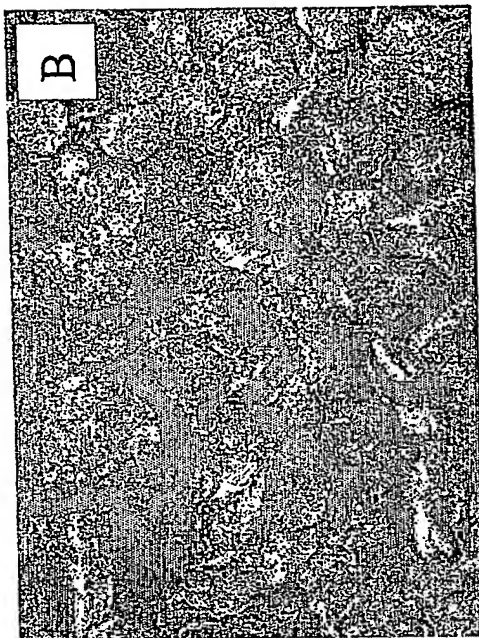


FIGURE 7

7/8



Billes entières



Billes coupées

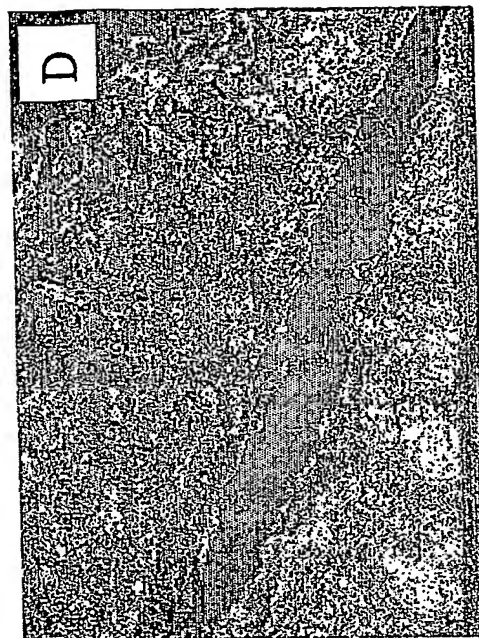
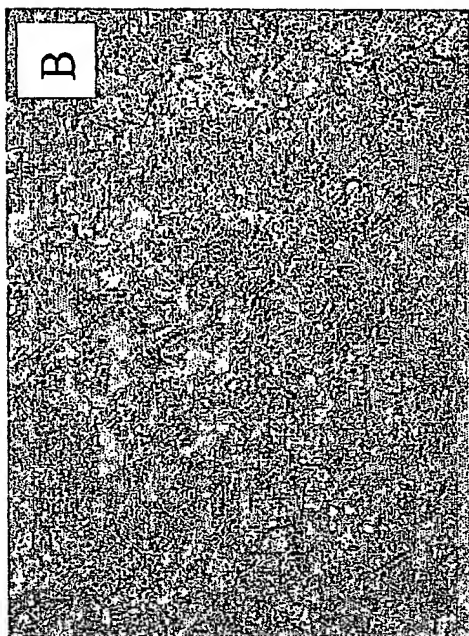


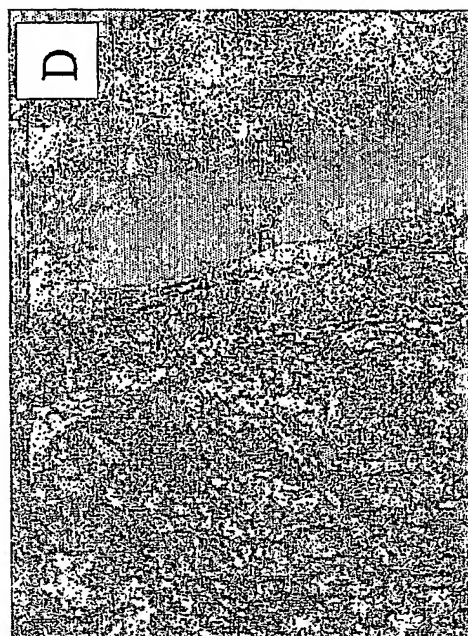
FIGURE 8



Billes entières



Billes coupées



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1 / 2 / ...
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 500301

Vos références pour ce dossier (facultatif)		239932 CMG	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02.10.151	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
FORME GALENIQUE POUR LA DELIVRANCE COLIQUE DE PRINCIPES ACTIFS.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) : 3, rue Michel Ange, 75016 PARIS - FRANCE			
DA VOLTERRA 1, place Boieldieu, 75002 PARIS FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		BOURGEOIS Sandrine	
Prénoms			
Adresse	Rue	31, avenue des Gobelins	
	Code postal et ville	75013 PARIS FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		FATTAL Elias	
Prénoms			
Adresse	Rue	224, rue du Faubourg Saint Antoine	
	Code postal et ville	75012 PARIS FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		ANDREMONT Antoine	
Prénoms			
Adresse	Rue	4, Villa Rose	
	Code postal et ville	92240 MALAKOFF FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

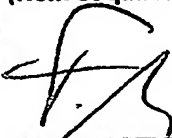
DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2 / ...

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 300301

Vos références pour ce dossier (facultatif) 239932 CMG		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02.10.151
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
FORME GALENIQUE POUR LA DELIVRANCE COLIQUE DE PRINCIPES ACTIFS.		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) : 3, rue Michel Ange, 75016 PARIS - FRANCE		
DA VOLTERRA 1, place Boïeldieu, 75002 PARIS FRANCE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).		
Nom		COUVREUR Patrick
Prénoms		
Adresse	Rue	1bis, rue du lac Léman
	Code postal et ville	91140 VILLEBON-SUR-YVETTE FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
 92-1001		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.